

Aus dem Institut und Poliklinik für klinische
Immunologie und Rheumatologie
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. J. R. Kalden

Verlaufsuntersuchungen
serologisch gesicherter Yersinia
enterocolitica- und pseudotuberculosis-
induzierter Arthritiden

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Renate Pintag
geb. Lindner
aus Pittersberg

1983

Aus dem Institut und Poliklinik für klinische
Immunologie und Rheumatologie
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. J. R. Kalden

Verlaufsuntersuchungen
serologisch gesicherter Yersinia
enterocolitica- und pseudotuberculosis-
induzierter Arthritiden

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Renate Pintag
geb. Lindner
aus Pittersberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. J.R. Kalden

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.1983

Gliederung

	Seite
Einleitung	3
Yersiniosen	3
Die Yersinia-Arthritis, Kasuistiken anderer Arbeiten	6
Die Beziehung zwischen der Yersinia-Arthritis und dem HLA-System	7
Methoden	8
Ergebnisse	9
Verlaufsbeobachtungen	10
Beschreibung der Ergebnisse in den Tabellen 5, 6 und 7	12
Korrelation zwischen Krankheitsverlauf, Serumantikörpertitern gegen unterschiedliche Yersinia-Antigene und HLA-B 27	13
Zusammenfassung und Diskussion	14
Literaturverzeichnis	18



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

Bislang liegen in der Literatur nur wenige Daten zur Beobachtung von Langzeitverläufen bei Patienten mit einer *Yersinia*-induzierten Arthritis vor (1, 2). Im deutschen Schrifttum wurden bisher lediglich in einer Arbeit wenige Fälle mitgeteilt, die im Beobachtungszeitraum ohne Rezidiv und ohne Übergang in einen chronisch entzündlichen Verlauf blieben (3). Diese Beobachtung steht jedoch im Gegensatz zu Daten, die von anderen Arbeitsgruppen (1, 2) publiziert wurden, die die Möglichkeit einer Chronizität einer *Yersinia*-induzierten Arthritis aufzeigen.

Sinn der vorliegenden Studie war es, zu überprüfen, ob bei einem eigenen Patientengut mit serologisch gesicherter *Yersinia*-Arthritis in einem Beobachtungszeitraum bis zu 6 Jahren Rezidive oder eine chronische arthritische Verlaufsform manifest wurde. Zusätzlich sollte festgestellt werden, ob eine Korrelation zwischen dem klinischen Verlauf, den Antikörpertitern gegen unterschiedliche *Yersinia*-Antigene und dem Histokompatibilitäts-Antigen HLA-B 27 herzustellen ist.

YERSINIOSEN

Als Yersiniosen bezeichnet man die beim Menschen durch Infektion mit Bakterien der Gattung *Yersinia* ausgelösten Krankheitsbilder (4). Die Gattung *Yersinia* umfaßt die Spezies *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis* und *Yersinia enterocolitica*, die früher der Familie der *Brucellaceae* zugerechnet wurden (5). Durch neuere Erkenntnisse über unterschiedliches kulturelles, fermentatives

sowie serologisches, biochemisches und auch genetisches Verhalten von Stämmen der *Yersinia*-Gruppe gegenüber der Familie der *Pasteurella* ließ sich die Gattung *Yersinia* der Familie der *Enterobacteriaceae* zuordnen (6).

Bei den *Yersinien* handelt es sich um gramnegative, nicht sporenbildende Stäbchenbakterien, die im Darm warm- und kaltblütiger Tiere vorkommen (7).

Yersinia pseudotuberculosis ist ein kurzes, ovaläres, bipolar sich färbendes, gramnegatives Stäbchenbakterium, das zwei bipolar verankerte Geißeln aufweist und damit beweglich ist (5). *Yersinia enterocolitica* weist eine Neigung zum Pleomorphismus auf, die von der Zusammensetzung des jeweiligen Kulturmediums und dem Alter des Bakteriums abhängig ist (6). Das peritrich begeißelte, aerob und fakultativ anaerob wachsende gramnegative Stäbchen kann an der Außenwelt bis zu mehreren Wochen überleben (8).

Bei *Yersinia pseudotuberculosis* werden serologisch sechs verschiedene O-Gruppen I - VI unterschieden. Differentialdiagnostisch ist zu beachten, daß kreuzreagierende antigene Eigenschaften zwischen *Yersinia pseudotuberculosis* Typ II und Typ IV mit *Salmonellen* der B- und D-Gruppe und zwischen Typ VI und der *E. coli* O-Gruppe 55 bestehen (4). Daß *Yersinia pseudotuberculosis* ebenfalls enge partiell antigene Beziehungen zu *Yersinia pestis* (5) aufweist, ist endlich für die in dieser Arbeit interessierende Problematik weitgehend ohne Belang.

Eine international anerkannte serologische Einteilung von *Yersinia enterocolitica* ist bislang noch nicht existent. Die beiden häufigsten verwendeten Gruppierungen sind das Antigenchema nach Winblad und Wauters und das am Institut

für klinische Mikrobiologie und Infektionshygiene der Universität Erlangen verwendete Schema nach Knapp und Thal (9).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Serodiagnostik nach Thal und Knapp durchgeführt, wobei mit dieser Methodik 6 O-Gruppen I - VI unterschieden werden können. Differentialdiagnostisch ist eine starke serologische Kreuzreaktion zwischen *Yersinia enterocolitica* O-Gruppe V und *Brucella abortus/mellitensis/suis* von Wichtigkeit (4).

Der sicherste Nachweis einer *Yersinia*-Infektion erfolgt durch die Isolierung des Erregers, wobei die Anzüchtung durch Benutzung von erkranktem Gewebe, Operationsmaterial, Gelenkpunktaten sowie Sektionsmaterial, Eiter, Blut, Stuhl und auch Erbrochenem versucht werden kann (7, 10).

Kulturell-biochemisch werden die Erreger mit den für die Diagnose der Enterobacteriaceae üblichen Verfahren differenziert. Die Techniken basieren vorwiegend auf den in der Shigella- und Salmonella-Diagnostik angewandten Methoden. Eine wichtige Eigenschaft von *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia pseudotuberculosis* ist ihre Fähigkeit, sich auch bei niedrigen Temperaturen ($+2^{\circ}\text{C}$) zu vermehren, was die Möglichkeit eröffnet, auch bei einer geringen Anzahl von Erregern in Langzeitkälteanreicherungsverfahren Erreger noch anzuzüchten. Durch Antigenanalysen werden fermentativ erhaltene Befunde ergänzt und die Typen- bzw. Gruppenzugehörigkeit des isolierten Stammes bestimmt (4).

Yersiniosen können enteritisch verlaufen mit fieberhaften, akuten oder subakuten, manchmal auch chronisch rezidivierenden Durchfällen bzw. pseudoappendizitisch mit der Symptomatik eines akuten Abdomens, mit mesenterialer

Lymphadenitis und akuter terminaler Ileitis (2). Septische bzw. septischtyphusartige Verläufe, die häufig bei resistenzgeschwächten Patienten vorzukommen scheinen, sind ebenfalls bekannt (11).

Der häufigste Infektionsweg verläuft über den Gastrointestinaltrakt (12) mit mesenterialem Lymphknotenbefall und anschließender Lymphadenitis. Racheninfekte sind ebenfalls in seltenen Fällen beschrieben worden (3).

Als Begleit- oder Folgeerscheinungen *Yersinia-enterocolitica*-induzierter intestinaler Infektionen sind Hauterscheinungen wie das Erythema nodosum und das Erythema exsudativum multiforme zu erwähnen (13, 14). Eine finnische Arbeitsgruppe beobachtete erstmals 1969 eine Arthritis im Anschluß an eine *Yersinia*-Infektion (15).

DIE *YERSINIA*-ARTHRITIS, KASUISTIKEN ANDERER ARBEITEN

Die *Yersinia*-induzierte Arthritis tritt in der Regel innerhalb des ersten bis zweiten Monats nach Beginn der abdominalen Symptomatik, in seltenen Fällen auch gleichzeitig mit dem Auftreten der enteritischen Symptome auf (3, 16). Die Gelenkbeschwerden sind einer peripheren Gelenkbeteiligung im Rahmen eines M. Bechterew ähnlich, die Beschwerdesymptomatik ist teilweise von Gelenk zu Gelenk springend. Im Rahmen einer Gelenkentzündung treten Schwellungen und Ergußbildungen auf; als weitere klinische Begleiterscheinungen können Iritiden und Konjunktivitiden (3, 17) sowie Karditiden und flüchtige Pharyngitiden manifest werden (3, 17, 10). *Yersinia*-induzierte Arthritiden werden vor allem in der Altersgruppe zwischen 10 und 40 Jahren beobachtet (10). Auch im Kleinkindesalter wurden vereinzelt *Yersinia*-Arthritiden berichtet (12).

DIE BEZIEHUNG ZWISCHEN DER YERSINIA-ARTHRITIS UND DEM HLA-SYSTEM

Wie in zunehmender Weise innerhalb der letzten Jahre von verschiedensten Arbeitsgruppen gezeigt werden konnte, spielt das Histokompatibilitätssystem (zur Übersicht siehe 18) nicht nur für die Diskriminierungsmöglichkeit des Immunsystems zwischen "Selbst" und "Fremd" und damit für die Erhaltung der Selbsttoleranz und der Abwehr körperfremder Stoffe eine Rolle, sondern es hat sich ebenfalls erarbeiten lassen, daß bestimmte Allele des HLA-Systems mit bestimmten Krankheitsentitäten gehäuft kombiniert vorkommen (1, 20, 21, 22, 23). So konnte das HLA-8 und das HLA-1 bei der herpetiformen Dermatitis und der Myasthenia gravis vermehrt nachgewiesen werden, andere Histokompatibilitätsantigenmuster sind mit anderen entzündlichen Krankheitsbildern signifikant assoziiert beschrieben worden (18).

Das Histokompatibilitätsantigen B-27 kommt in der Normalbevölkerung in 5 - 10 % vor, bei den sogenannten HLA-B 27-assoziierten Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises ist es bei Patienten mit einem M. Bechterew in über 90 %, dem M. Reiter in 85 % und bei Patienten mit einer Spondylitis und entzündlichen Darmerkrankungen in bis zu 67 % nachweisbar. Erste Beziehungen zwischen der Yersinia-Arthritis und dem HLA-B 27 wurden in Finnland herausgearbeitet, wobei die Arbeitsgruppe von Aho und Mitarb. (1) zeigen konnte, daß bei 43 von 49 untersuchten Patienten mit einer Yersinia-Arthritis das HLA-B 27 positiv war, während diese Genhäufigkeit in der Kontrollbevölkerung nur 14 % betrug. Der von der Arbeitsgruppe am häufigsten festgestellte Haplotyp wurde mit HLA-B 27 und HLA-B 2 identifiziert. Aus den Untersuchungsergebnissen schloß die Arbeitsgruppe Aho (1), daß HLA-B 27-positive Menschen ein

50-fach höheres Risiko haben, eine reaktive Arthritis in Zusammenhang mit einer enteralen Infektion zu entwickeln, im Vergleich zu Personen, die nicht Träger von HLA-B 27 sind. Trotzdem kann in seltenen Fällen auch die Assoziation einer *Yersinia*-induzierten reaktiven Arthritis bei HLA-B 27-negativen Patienten gefunden werden.

Abschließend sei betont, daß die genaue Bedeutung der Krankheitsassoziation von Histokompatibilitätsantigenen bislang noch nicht geklärt ist, daß sie jedoch eine genetische Prädisposition für bestimmte Krankheitsbilder aufzuzeigen scheinen.

METHODEN

Die *Yersinia*-Serologie wurde im Institut für Mikrobiologie und Infektionshygiene (Direktor Prof. D. W. Knapp) durchgeführt. Für seine Unterstützung wird Herrn Prof. Knapp hiermit herzlich gedankt.

Als Methode der Wahl zum Nachweis von Agglutininen gegen *Yersinia enterocolitica* I und V und *Yersinia pseudotuberculosis* II und IV wurde die Agglutinationsreaktion nach Gruber-Widal verwendet.

Als verdächtig galten bei alleiniger Verwendung von OH-Antigenen (lebende oder mit Formalin abgetötete Bakterienaufschwemmungen) Titer ab 1 : 40 bis 1 : 80 und als signifikant Titer ab 1 : 160 oder ein vierfacher Titeranstieg. Bei gleichzeitigem Nachweis von O- und OH-Antikörpern mit O- und OH-Antigenen konnten bereits Titer ab 1 : 40 (O-Ag) und 1 : 80 (OH-Ag) als signifikant bewertet werden bei Ausschluß serologischer Kreuzreaktionen (7).

Die Gewebetypisierung erfolgte in den immungenetischen Labors des Instituts und Poliklinik für klinische Immunologie und Rheumatologie durch Herrn Prof. Dr. Baenkler, dem an dieser Stelle für die Untersuchungen herzlich gedankt ist. Die Reagentien zur Analyse des Histokompatibilitätsantigens B 27 wurden von der Behring Werke AG (Marburg/Lahn) käuflich erworben.

ERGEBNISSE

Beschreibung der Patientengruppe:

Die Patienten, die zur Untersuchung kamen, stammten aus dem Einzugsgebiet des Instituts und Poliklinik für klinische Immunologie und Rheumatologie, die teils ambulant, teils stationär diagnostiziert und betreut wurden. Von 12 Patienten mit signifikanten Antikörpertitern gegen *Yersinia enterocolitica* O-Gruppe I konnten 10 Patienten über einen Zeitraum von 1 - 6 Jahren mit einem mittleren Beobachtungszeitraum von 3 1/2 Jahren beobachtet werden (Tabelle 1). Von den insgesamt 12 Patienten waren 3 weiblichen Geschlechts im Alter von 28 bis 37 Jahren, die 9 männlichen Patienten waren zwischen 17 und 43 Jahre alt. Die im Vordergrund stehenden klinischen Symptome bei der Erstdiagnostik sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Bei 7 Patienten bestanden Diarrhöen, zusätzlich mit Fieber, nur 2 Patienten zeigten bei der von uns untersuchten Personen-Gruppe ein Erythema nodosum, 7 imponierten mit oligoarthritischen Symptomen im Gegensatz zu 5, die eine polyarthritische Gelenksymptomatik boten, bei 4 Patienten waren starke Rückenschmerzen vorhanden, bei 2 Patienten Schmerzen im Bereich der Achillessehne.

Eine zusammenfassende Darstellung wichtiger klinischer Symptome sowie der *Yersinia-enterocolitica* O-Gruppe I-Serologie, der Rheumaserologie und der Histokompatibilitätstestungen findet sich in Tabelle 3. Wie im Vergleich zu einer Gruppe von Bechterew-Erkrankten in Tabelle 4 dargestellt ist, war in allen 12 Patienten mit einer *Yersinia-enterocolitica*-O-Gruppe I-Arthritis ein signifikant erhöhter *Yersinia*-Antikörpertiter bei Krankheitsbeginn festzustellen, wobei 83 % in der vorliegenden Untersuchung der *Yersinia-enterocolitica*-O-Gruppe I-Patienten auch positiv für das Histokompatibilitätsantigen HLA-B 27 waren.

In den Tabellen 5, 6 und 7 ist der Versuch dargestellt, eine weitere Patientengruppe mit einer *Yersinia*arthritis nach Antikörpernachweis gegen unterschiedliche *Yersinia*-Antigene in Untergruppen einzuteilen. Wie aus den Tabellen jedoch gesehen werden kann, war bei unterschiedlichen Antikörpern gegen *Yersinia pseudotuberculosis* II und *Yersinia pseudotuberculosis* IV (Tabelle 5 und 6) sowie bei einem positiven Nachweis von Antikörpern gegen *Yersinia enterocolitica* O-Gruppe V (Tabelle 7) kein Unterschied in der klinischen Symptomatik festzustellen.

VERLAUFSBEOBACHTUNGEN

Wie aus Tabelle 1 zu ersehen war, lagen die Agglutinationstiter gegen O-Antigen von *Yersinia enterocolitica* O-Gruppe I bei Diagnosestellung zwischen 1 : 40 und 1 : 2560. Hinsichtlich des Lebendantigens waren Antikörpertiter zwischen 1 : 160 und 1 : 10240 nachzuweisen. Bei 2 Patienten war akut aus dem Stuhl das *Yersinia*-Bakterium zu isolieren (Tabelle 3). Bei einer abschließenden Untersuchung der Patienten, die in einem Zeitraum von 1 bis 6 Jahren erfolgte, fanden sich 4 Patienten, die noch einen 1 : 40

positiven Agglutinationstiter gegen Lebendantigen der *Yersinia enterocolitica* O-Gruppe I vorwiesen und gleichzeitig noch über unspezifische ubiquitär bis springende Gelenkbeschwerden klagten. Bei 3 Patienten war bei der Abschlußuntersuchung bei fehlenden Arthralgien und fehlender Beschwerdesymptomatik kein positiver Antikörpernachweis gegen *Yersinia-enterocolitica*-Antigene mehr möglich. 2 Patienten dagegen klagten auch bei der Abschlußuntersuchung noch über Gelenkbeschwerden, obwohl der Antikörperbefund bereits negativ war, 3 Patienten mit schwachem Agglutinationstiter gegen *Enterocolitica*-I-Antigen zeigten ebenfalls keinen Hinweis mehr auf eine Gelenksymptomatik. Zu erwähnen ist noch das Verwandtschaftsverhältnis zwischen Patient 3 und 4 (Tabelle 3, Vater und Sohn). Die *Yersinia*-Infektion kann innerhalb der Familie vermutet werden. Die Tatsache einer intrafamiliären Infektion wurde in Finnland mehrfach festgestellt (24).

Wegen des exemplarischen Charakters sind im folgenden die Kasuistiken von 2 Patienten, der Patientin E. H. (Tabelle 8) und der Patientin P. I. (Tabelle 9) zusammenfassend dargestellt und im folgenden besprochen. Bei den beiden Patientinnen kam es über einen Beobachtungszeitraum von 2 1/2 bzw. 6 Jahren zu einer bleibenden Gelenkbeschwerdensymptomatik, wobei bei der Patientin P. I. (Tabelle 9) bei einer letzten Untersuchung der röntgenologische Hinweis für arthritische destruierende Gelenkveränderungen im Bereich der Zehengrundgelenke 1 und 2 links sowie ein Grenzlamellenschwund im Fingergrundgelenk 1 links vorlag.

BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE IN DEN TABELLEN 5, 6 UND 7

13 Patienten mit Antikörpertitern gegen *Yersinia pseudotuberculosis* II und IV und gegen *Yersinia enterocolitica* O-Gruppe V entwickelten, wie bereits erwähnt, eine Arthritis und wurden über einen Zeitraum von 1 bis 4 Jahren beobachtet. Diese Patienten zeigten positive Agglutinationstiter gegen *Yersinia pseudotuberculosis* II bzw. IV oder *Yersinia enterocolitica* O-Gruppe V von mindestens 1 : 160.

7 Patienten mit Antikörpern gegen *Yersinia pseudotuberculosis* II hatten in 4 Fällen einen positiven Nachweis des HLA-B 27, 2 waren negativ, in einem Fall konnte keine Analyse durchgeführt werden. Wie aus Tabelle 5 weiter zu ersehen ist, war bei diesen Patienten gleichzeitig ein erhöhter Antikörpertiter gegen *Salmonella typhimurium* bzw. *Salmonella paratyphi* B oder C sowie *Salmonella enteritidis* nachzuweisen, was auf eine Kreuzreaktion mit diesen Bakterien schließen läßt. Die Primärdiagnose bei diesen Patienten lautete in 2 Fällen Morbus Bechterew, in 4 Fällen parainfektiose Arthritis und in einem Fall wurde der Verdacht auf eine beginnende chronische Polyarthritits geäußert. Die Rheumaserologie war in allen Fällen negativ, bei 5 der 7 Patienten bestehen auch noch heute flüchtig rezidivierend auftretende Arthralgien, die bislang keine Ausheilung der *Yersinia*-Arthritis erkennen lassen.

2 Patienten mit einem erhöhten Antikörpertiter gegen *Yersinia pseudotuberculosis* IV in einem Titer von 1 : 160 zeigten ebenfalls positive Agglutinationsreaktionen gegen *Salmonella enteritidis* (H) in einem Titer von 1 : 20 bzw. *Salmonella typhimurium* in einem Titer von 1 : 100.

Im Fall 1 wurde die Diagnose Morbus Bechterew gestellt, mit röntgenologisch nachgewiesenen Veränderungen im Sinne einer floriden Sakroileitis, im 2. Fall wurde eine Infektarthritis diagnostiziert, der Patient ist jetzt beschwerdefrei (Tabelle 6).

Tabelle 7 zeigt die Zusammenfassung von 5 Patienten, bei denen erhöhte Serumantikörpertiter gegen *Yersinia enterocolitica* O-Gruppe V-Antigen in Titern von 1 : 160 bis 1 : 640 bei Krankheitsbeginn nachgewiesen wurden. In diesem Patientenkollektiv bestanden gleichzeitig positive Agglutinationstiter gegen *Brucella abortus/mellitensis* von 1 : 40 bis 1 : 640. 2 Patienten waren HLA-B 27 positiv, bei beiden Patienten wurde die Diagnose eines Morbus Bechterew gestellt. Bei einem Patienten war keine Typisierung möglich. Bei einem weiteren Patienten wurde röntgenologisch eine Demineralisation in Gelenknähe beider Sprung- und Interphalangealgelenke festgestellt.

KORRELATION ZWISCHEN KRANKHEITSVERLAUF, SERUMANTIKÖRPERTITERN GEGEN UNTERSCHIEDLICHE YERSINIA-ANTIGENE UND HLA-B 27

Wie aus den Tabellen 1 bis 7 zu ersehen ist, war bei den Patienten mit einer serologisch gesicherten *Yersinia*-Arthritis keine Korrelation zwischen der Krankheitssymptomatik, dem primären Antikörpertiter gegen unterschiedliche *Yersinia*-Stämme, dem Verhalten der Serumantikörper im Verlauf der Erkrankung und der klinischen Verlaufsbeobachtung des Krankheitsbildes möglich.

ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

In Übereinstimmung mit Arbeiten aus Skandinavien (1, 2, 13, 17) und im Gegensatz zu einer Publikation aus Deutschland (3) zeigt die vorliegende Arbeit, daß eine Yersinia-induzierte Arthritis nicht limitiert ist, sondern in einem Teil der Fälle in einen chronischen Verlauf übergeht, was auch in einer von W. Knapp verfaßten Arbeit für möglich gehalten wird (7, 25). Die Diskrepanz der vorliegenden Ergebnisse zu den Untersuchungen von Schilling (3) mag durch die sehr geringe Anzahl der von Schilling beobachteten Fälle bedingt sein.

Bei den zur Untersuchung gekommenen Patienten mit einer gesicherten Yersinia-Infektion war in 7 Fällen auch über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 3 1/2 Jahren eine springende Gelenksymptomatik vorhanden, wobei in einem Fall (Tabelle 9) auch röntgenologische Veränderungen im Sinne einer Arthritis festgestellt werden konnten. In insgesamt 3 Fällen wurde nach einer Yersinia-Infektion ein Morbus Bechterew diagnostiziert mit entsprechenden röntgenologischen Veränderungen im Sakroiliakalbereich. Diese Untersuchungen weisen klar darauf hin, daß eine Yersinia-Infektion mit Begleitarthritis nicht in jedem Fall zur Ausheilung kommt, sondern etwa 50 % der Patienten mit einer bleibenden Gelenksymptomatik zu rechnen haben. Betont werden sollte jedoch, daß die in dem Beobachtungszeitraum auftretenden Gelenksymptome in gleicher Weise wie bei anderen HLA-B 27-assoziierten Arthritiden relativ milde verlaufen.

Daß eine Ausheilung einer Yersinia-induzierten Arthritis nicht die Regel sein kann, wird auch durch die hohe Assoziation dieses Krankheitsbildes mit dem Histokompatibilitätsantigen HLA-B 27 nahegelegt. So scheint doch

dieses Antigen, wenn auch noch entsprechende Beweise fehlen, Ausdruck einer genetischen Prädisposition für Darminfektionen für bestimmte pathogene Erreger und den damit möglichen verbundenen parainfektösen Arthritiden zu sein.

Die Yersinia-induzierte Arthritis ist nicht die einzige Gelenkerkrankung, bei der ein gehäuftes Auftreten von HLA-B 27 beobachtet wird. Auch bei entsprechenden Krankheitsbildern nach Infektionen mit Salmonellen und Shigellen sowie bei Morbus Reiter ist in einem erheblichen Prozentsatz der Fälle dieses HLA-Antigen vorhanden. Bei anderen entzündlichen Arthropathien dagegen wird dieses Antigen nicht häufiger als bei normalen Kontrollen nachgewiesen (17). Daß neben darmpathogenen Keimen und dem Histokompatibilitätsantigen HLA-B 27 noch andere krankheitsauslösende Faktoren vorhanden sein müssen, wird dadurch unterstrichen, daß nicht alle HLA-B 27-positiven Patienten mit einer Yersinia-Infektion und Begleitarthritis einen chronischen Krankheitsverlauf mit rezidivierend manifest werdenden Arthritiden zeigen. Welche Faktoren zusätzlich in Frage kommen, ist bis heute nicht bekannt, wobei bei der Lösung dieser Frage auch von Interesse sein wird, welche Kofaktoren für das Manifestwerden einer Yersinia-Infektion-induzierten Bechterew'schen Erkrankung verantwortlich sind. Festzuhalten ist, daß bei der von uns untersuchten Krankheitsgruppe nur 3 Patienten im Anschluß an eine Yersinia-Infektion eine floride Sakroileitis im Sinne einer beginnenden Spondylitis ankylosans aufwiesen, wobei auch bei diesen Patienten ein wenn auch milder, so doch chronischer Verlauf durch die Yersinia-Infektion initiiert wurde.

Wie in einer anderen Arbeit aus dem Institut und Poliklinik für klinische Immunologie und Rheumatologie gezeigt werden konnte, scheint auch kein Zusammenhang zu bestehen zwischen dem Vorhandensein des HLA-B 27-Antigens und der zellulären Immunreaktivität gegenüber Yersinia-Antigenen. Aus diesen Untersuchungen war lediglich zu entnehmen, daß die beiden Patientinnen, die detailliert in Tabelle 8 und 9 dargestellt sind, gegenüber den anderen untersuchten Yersinia-Patienten und einem Kontrollkollektiv eine verminderte Stimulierbarkeit peripherer Lymphozyten mit Yersinia-Antigenen zeigten. Diese Zahl ist jedoch zu gering, um Rückschlüsse auf eine gestörte Immunreaktivität gegenüber Yersinien als einen Kofaktor für das Manifestwerden einer Yersinia-Arthritis zu diskutieren.

Neue interessante Hinweise auf die mögliche krankheits-induzierende Assoziation zwischen Histokompatibilitätsantigenen und infektiösen Gelenkerkrankungen kommen von Untersuchungen an Patienten mit einem Morbus Bechterew. Wie von unterschiedlichen Arbeitsgruppen gezeigt werden konnte, werden Lymphozyten von Morbus-Bechterew-Patienten mit dem Histokompatibilitätsantigen HLA-B 27 auf der Oberfläche durch Antiseren gegen Klebsiellen lysiert (26, 27).

Lymphozyten HLA-B 27-positiver und -negativer gesunder Kontrollpersonen wurden nicht lysiert, mit der Ausnahme, daß eine Lyse eintrat, wenn die Lymphozyten gesunder Träger des HLA-B 27 mit Klebsiellen bestimmter Stämme inkubiert wurden (28). Eine Lyse von HLA-B 27-positiven Bechterew-Patienten durch Yersinia-Antiseren war nicht zu erzielen (Seager und Mitarb.). Diese Untersuchungen weisen darauf hin, daß bestimmte infektiöse Organismen möglicherweise eine bestimmte Zelltropie zeigen, die

in Anlagerung an Zelloberflächen durch bestimmte Histokompatibilitätsantigenmuster mitbestimmt wird. Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um eine derartige mögliche Bedeutung von Histokompatibilitätsantigenen für die Ätiologie unterschiedlichster Infektionserkrankungen mit anschließenden perpetuierenden parainfektösen Krankheitsbildern zu etablieren.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Kimmo Aho, Paavo Ahvonen, Allan Lassus, Kai Sievers, Anja Tiilikainen:
HL-A 27 in Reactive Arthritis, Arthritis and Rheumatism, Vol. 17, Nr. 5, 521 - 526, 1974
2. Denys K. Ford, Elizabeth Henderson, George E. Price and Howard B. Stein:
Yersinia-related arthritis in the pacific north-west, Arthritis and Rheumatism, Vol. 20, Nr. 6, 1226, 1977
3. F. Schilling, Yersinia-Arthritis, Dtsch. med. Wschr. 101, 1515 - 1519, 1976
4. W. Knapp, Yersiniosen, Med. Welt, Bd. 28/Heft 40, 1586 - 1590, 1977
5. E. Wiesmann, Med. Mikrobiologie, 3. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, 110 - 116, 1974
6. E. J. Bottone, Yersinia enterocolitica:
A panoramic view of a charismatic microorganism, Crit. Rev. Clin. Lab. sci. 5, 211 - 241, 1977
7. W. Knapp, Enterale Yersiniosen, Dt. Ärzteblatt 77, 1671 - 1676, 1980
8. Wildführ, Med. Mikrobiologie II, Immunol. u. Epidem. VEB Georg Thieme Leipzig, 1144 - 1146, 1977
9. W. Knapp und E. Thal, Die biochemische Charakterisierung von Yersinia enterocolitica als Grundlage eines vereinfachten O-Antigenschemas, Zbl. bakt. Hyg. Abt. Orig. A 223, 88 - 105, 1973
10. W. Knapp, J. Lysy, Ch. Knapp, W. Stille, U. Coll: Enterale Infektion beim Menschen durch Yersinia enterocolitica und ihre Diagnose, Infektion 1, 2, 113 - 125, 1973
11. J. Mosimann et al., Infektionen durch Yersinia enterocolitica im Raum Zürich, Schweiz. med. Wschr. 107, 38 - 42, 1977
12. J. C. Jacobs, Yersinia enterocolitica Arthritis, Pediatrics Vol. 55, Nr. 2, 236 - 238, 1975

13. I. Helander, L. Olkkonen, V. K. Hopsu-Havu: Yersinia Infection as a cause of Erythema Nodosum, Z. Haut-Geschl. Kr. 48, 399 - 404, 1973
14. C. Seebacher, E. Hillmann, E. Roitzsch, P. Küster: Yersinia enterocolitica - eine Ursache von Erythema nodosum und Erythema exsudativum multiforme, Dermatolog. Monatsschr. 164, 779 - 785, 1978
15. P. Ahvonen, K. Sievers, K. Aho: Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection, Acta rheum. scand. 15, 232 - 253, 1969
16. O. Laitinen, J. Tuuhea, P. Ahvonen: Polyarthrititis associated with Yersinia enterocolitica infection, Ann. Rheum. Dis. 31, 34 - 39, 1972
17. O. Laitinen et al., Relation between HLA-B 27 and clinical features in patients with Yersinia arthritis, Arthr. and Rheum., Vol. 20, Nr. 5, 1121 - 1124, 1977
18. E. Hahn, Das HLA-System und innere Erkrankungen, Internist 19, 491 - 500, 1978
19. T. M. Schumacher et al., HLA-B 27 associated Arthropathies, Radiology 126, 289 - 297, 1978
20. G. S. Rachelefsky et al., T-cell Reconstitution by Thymus Transplantation and Transfer Factor in Severe Combined Immunodeficiency, Pediatrics Vol. 55, Nr. 1, 114 - 118, 1975
21. H. D. Devitt et al., HLA, Immune-Response Genes and Disease, The Lancet, June 22, 1269 - 1275, 1974
22. J. I. Sebes et al., The Relationship between HLA-B 27 positive peripheral Arthritis and Sacroiliitis, Radiology 126, 299 - 302, 1978
23. K. Aho et al., HLA-27 in reactive arthritis following infection, Ann. rheum. Dis. 34, Supplement p. 29, 1975
24. P. Toivanen et al., Hospital outbreak of Yersinia enterocolitica infection, The Lancet, April 14, 801 - 803, 1973

25. W. Knapp, Yersiniosen als Ursachen von entzündlichen Gelenkerkrankungen, Therapiewoche 30, 7073 - 7082, 1980
26. K. Seager, H. V. Bashir, A. F. Geczy, J. Edmonds, A. de Vere-Tyndall: Evidence for a specific B-27 associated Surface marker on lymphocytes of patients with ankylosing spondylitis, Nature Vol. 277, 68 - 70, 1979
27. A. F. Geczy, J. Yap, HLA-B 27, Klebsiella and ankylosing spondylitis, The Lancet, 719 - 720, 1979
28. A. F. Geczy, K. Alexander, H. V. Bashir, J. Edmonds, A factor in Klebsiella culture filtrates specifically modifies an HLA-B 27-associated cell-surface component, Nature Vol. 283, 1980

Tabelle 1: Langzeitverlauf von 10 Versinia-Arthritiden
 Beobachtungszeitraum der einzelnen Patienten: 1 - 6 Jahre
 Mittlere Beobachtungszeit: 3 1/2 Jahre

Symptome	HLA-B 27 positiv	HLA-B 27 negativ	Antikörper titrer gegen Versi- nia enterocolitica O-Gruppe I bei Erkrankungsbeginn LBD-Ag O-Ag
1. Oligoarthritis, Polyarthritis mit Ausheilung innerhalb von 5 Wochen bis 13 Monaten	6	0	LBD-Ag O-Ag 1 : 2560 1 : 320 1 : 160 1 : 40 1 : 640 1 : 40 1 : 640 1 : 640 1 : 80 1 : 640
2. Oligoarthritis, Rückenschmerzen, weiterhin Arthralgien ohne ob- jektivierbare arthritische Zeichen	2	1	1 : 1280 1 : 40 1 : 10240 1 : 2560
3. Polyarthritis, Rezidiv oder chronische Arthritis	2	0	1 : 160 1 : 40 1 : 1280 1 : 320

Tabelle 2: Klinische Symptome bei 12 Yersinia-Arthritiden mit Antikörpern gegen Yersinia enterocolitica O-Gruppe I bei Erkrankungsbeginn

		HLA-B 27 positiv	HLA-B 27 negativ
Diarrhoe	7	6	1
Fieber	6	5	1
Erythema nodosum	2	2	0
Oligoarthritis	7	6	1
polyarthritis	5	4	1
Rückenschmerzen	4	3	1
Fersenschmerzen	2	2	0

Oligoarthritis = 3 Gelenkaffektionen
Polyarthritis 3 Gelenkaffektionen

Tabelle 3: Antikörpertiter gegen *Yersinia enterocolitica* O-Gruppe I

Name Alter Geschlecht	Klinische Symptome	HLA- B 27	höchster Titer gegen Yers.e. O-Gr. I	Rheuma Fakt. im Serum	BKS mm. n.W.	Stuhl
1. W.H. 35 J. männl.	Fieber, Diarrhoe, Abdominalbeschwerden	-	O-Ag 1 : 1280 LBD-Ag 1 : 2560	-	55/116	+
2. M.R. 28 J. männl.	Fieber, Diarrhoe, Gelenkbeschwerden	+	O-Ag 1 : 40 LBD-Ag 1 : 160	-	5/15	-
3. S.A. *) 40 J. männl.	Gelenkbeschwerden	+	O-Ag 1 : 40 LBD-Ag 1 : 640	-	55/90	-
4. S. Th. 20 J. männl.	Diarrhoe, Gelenkbeschwerden	+	O-Ag 1 : 2560 LBD-Ag 1 : 10240	-	38/66	-
5. K.H. 20 J. männl.	Diarrhoe, Fieber, Gelenkbeschwerden	+	1 : 640	-	0	+
6. B.H. 24 J. männl.	Gelenkbeschwerden	-	O-Ag 1 : 40 LBD-Ag 1 : 1280	-	6/11	-
7. B.M. 43 J. männl.	Fieber, Diarrhoe, Gelenkbeschwerden	+	O-Ag 1 : 320 LBD-Ag 1 : 2560	1 : 20 pos., nach 14 Tg. neg.	114/124	-
8. F.N. 17 J. männl.	Gelenkbeschwerden	+	O-Ag 1 : 40 LBD-Ag 1 : 160	1: 40 im Kniege- lenks- punkt. im Serum negativ	106/146	-
9. B.M. 22 J. männl.	Gelenkbeschwerden	+	O-Ag 1 : 80 pos. LBD-Ag 1 : 640 pos.	-	35/78	-
10. S.L. 28 J. männl.	Diarrhoe, Fieber, Gelenkbeschwerden, Erythema nodosum	+	1 : 640	-	130/140	-
11. E.H. 37 J. weibl.	Fieber, Gelenkbeschwerden, Erythema nodosum	+	O-Ag 1 : 160 LBD-Ag 1 : 2560	1 : 320 pos.	24/46	-
12. P.J. 27 J. weibl.	Diarrhoe, Gelenkbeschwer- den	+	O-Ag 1 : 40 LBD-Ag 1 : 160	-	63/104	-

*) Vater und Sohn

Tabelle 4: Yersinia-Antikörpertiter und HLA-B 27

	Geschlecht männl. weibl.	Mittleres Lebensalter	Yersinia-Antikörpertiter signifikant erhöht	HLA-B 27 positiv
Bei Yersiniaarthritis ⁺ N = 12	9 3	27,3 Jahre	12/12	10/12 = 83 %
Bei M. Bechterew ⁺⁺ N = 15	14 1	34 Jahre	0/15	12/15 = 80 %

⁺) im initialen Stadium der Erkrankung

⁺⁺) nicht im initialen Stadium der Erkrankung

Tabelle 5: Antikörpertiter gegen *Yersinia pseudotuberculosis* II

Name Alter Geschlecht	Diagnose	HLA-B 27	BKS	AK-Titer	Rheuma- serologie	Röntgen	ausge- heilt
1. M.K. 63 J. männl.	Infekt- arthri- tis	neg.	5/19	Yers.pseudot. II 1 : 160 pos. Salm.paratyphi C 1 : 20 pos. Salm.typhimurium 1 : 200 pos. (H)	ASL-Titer neg. Le-Latex- Test neg. CRP pos. RF-Latex- Test 1:160 pos. Waal- Rose-Test 1:128 pos.	-	nein
2. M.J. 48 J. weibl.	Infekt- arthri- tis	neg.	12/23	Yers.pseudot. II 1 : 640 pos. Salm.typhimurium 1 : 80 pos. H	ASL-Titer 400 I.E. pos. CRP pos.	-	nein
3. L.E. 19 J. weibl.	Infekt- arthri- tis	pos.	10/15	Yers.pseudot. II 1 : 320 pos. Salm.typhimurium 1 : 80 pos. H	neg.	-	nein
4. H.W. 38 J. männl.	M. Bech- terew	pos.	5/9	Yers.pseudot. II 1 : 320 pos. Salm.paratyphi B 1 : 40 pos. (o)	CRP ver- mehrt	ankylo- sierte Ileo- sakral- gelenke	nein
5. M.A. 26 J. männl.	infekt- beding- te pCP	pos.	10/25	Yers.pseudot. II 1 : 160 pos. Salm.paratyphi C 1 : 160 pos. (H) Salm.typhimurium 1 : 80 pos. (H)	neg.	-	ja
6. H.N. 31 J. männl.	Infekt- arthri- tis	Ø	18/40	Yers.pseudot. II 1 : 160 pos. Salmonellen negativ	neg.	-	nicht kon- trol- liert
7. S.I. 33 J. weibl.	M. Bech- terew	pos.	95/121	Yers.pseudot. II 1 : 160 pos. Yers.pseudot. IV 1 : 160 pos. Yers.enterol. O-Gr. V 1 : 40 pos. Brucella abortus/mell. 1 : 80 pos. Salm.enteritidis 1 : 20 pos. (4)	ASL-Titer über 1200 I.E./ ml pos.	Sakro- ilia- kalge- lenke bds. ankylo- siert	nein

Ø = fehlende Informationen

Tabelle 6: Antikörpertiter gegen *Yersinia pseudotuberculosis* IV

Name Geschlecht Alter	Dia- gno- se	HLA-B 27	BKS	AK-Titer	Rheuma- sero- logie	Röntgen	ausge- heilt
1. S. I. 33 J. weibl.	Mor- bus Bech- te- rew	pos.	95/ 121	Yers.pseudot. II Yers.pseudot. IV Yers.enterocol. O-Gr. V 1bd-Ag Brucella abortus/ mellitus Salm.enteritidis (H)	ASL- Titer über 1 200 I.E/ml pos.	Sakro- iliakal- gelenke ankylo- siert	nein
2. G. A. 31 J. männl.	In- fekt- arth- ritis	Ø	42/ 78	Yers.pseudot. IV Yers.pseudot. II Yers.pseudot. III Salm.typhimurium H Mikrobiologie bestätigt eindeuti- gen Infekt mit Yers.pseudot. IV	neg.	-	Ø

Ø = Informationen fehlen

Tabelle 7: Antikörpertiter gegen *Yersinia enterocolitica* O-Gruppe V

Name Alter Geschlecht	Diagnose	HLA-B 27	BKS	AK-Titer	Pneuma- sero- logie	Pönt- gen	ausge- heilt
1. H. W. 26 J. männl.	M. Bech- terev	pos.	117/138	Yers.ent. O-Gr. V lbd 1 : 160 pos. Brucella abort./mell. 1 : 40 pos.	neg.	-	nein
2. H. C. 36 J. weibl.	Infekt- arthritis	neg.	35/75	Yers.ent. O-Gr. V lbd 1 : 160 pos. Brucella abort./mell./ 1 : 40 pos.	neg.	-	ja
3. M. J. 25 J. weibl.	Infekt- arthritis	neg.	30/56	Yers.ent. O-Gr. V lbd 1 : 640 pos. Brucella abort./mell. 1 : 40 pos.	CRP ver- mehrt	-	nein
4. H. M. 25 J. männl.	inc. M. Bech- terev	pos.	45/95	Yers.ent. O-Gr. V O- Ag 1: 20 pos. LBD-Ag, 1: 160 pos. Brucella abort./mell. 1: 640 pos.	CRP leicht ver- mehrt	Deminera- lisation in Gelenk- nähe bd. Sprung- und Inter- phalange- algelen- ke	nein
5. S. W. 29 J. weibl.	Ø	Ø	49/73	Yers.ent. O-Gr. V O- Ag 1: 20 pos. LBD-Ag 1: 160 pos. <u>Brucella abort./mell.</u> <u>1: 20 pos.</u> Yers. ent. V im Stuhl nachgewiesen —	CRP leicht ver- mehrt	-	Ø

Ø = fehlende Informationen

Tabelle 8: Patientin E. H., HLA-B pos.

Klin. Symptome	BKS	Unter- suchung am	Rheuma- faktor	Antikörper gegen Versinia enterocolitica O-Gruppe 1
Fieber, Erythema nodosum, Schmerzen in den Sprung-, Hand-, Ellenbogen- Gelenken beidseits	24/46	1/76	1 : 40 pos.	O - Ag 1 : 320 pos. LBD- Ag 1 : 1280 pos.
Beschwerdefrei	9/21	3/76	1 : 320 pos.	O - Ag 1 : 160 pos. LBD- Ag 1 : 2560 pos.
Beschwerdefrei	12/33	6/76	1 : 80 pos.	O - Ag 1 : 80 pos. LBD- Ag 1 : 640 pos.
Beschwerdefrei	8/35	10/76	1 : 80 pos.	O - Ag 1 : 40 pos. LBD- Ag 1 : 320 pos.
Schmerzen in beiden Knie- und Ellenbogengelenken	10/25	5/77	1 : 80 pos.	O - Ag neg. LBD- Ag 1 : 320 pos.
Fieber, Schmerzen in beiden Ellen- bogen-, Hand-, Sprunggelenken Tachycardie		7/77	1 : 80 pos.	O - Ag 1 : 20 LBD- Ag 1 : 1280 pos.
wechselnde Schmerzen in beiden Handgelenken	14/38	7/78	1 : 40 pos.	O - Ag neg. LBD- Ag neg.

Tabelle 9: Patientin P. I., HLA-B 27 pos.

Klinische Symptome	BKS	Unter- suchung am	Rheuma- faktor	Antikörper gegen Versinia enterocolitica O-Gruppe I
Diarrhöen, Rückenschmerzen, Schwellung und Schmerzen im rechten Sprung-, Knie-, Hand-, Ellenbogen-, Daumengelenk	63/104	10/72	neg.	O- Ag 1 : 40 pos. LBD-Ag 1 : 160 pos. (Stuhl mit Nachweis von Y. enterocolitica O-Gr. I)
Schwellung rechtes Kniegelenk	40/60	2/73	neg.	O- Ag neg. LBD-Ag neg.
Schmerzen der Hand- und Zehengrundgelenke beidseits	13/19	8/73	neg.	(Y. enterocolitica Eigenst.) O- Ag 1 : 40 pos. LBD-Ag 1 : 160 pos.
Schwellung und Schmerzen Fingergrundgelenk 2 links, Streckhemmung linker Ellenbogen	5/15	4/74	neg.	O- Ag neg. LBD-Ag neg.
Schwellung und Schmerzen Fingergrundgelenk 1 links, Streckhemmung linker Ellenbogen, Schmerzen und Schwellung Großzehengrundgelenk links	23/42	10/77	neg.	O- Ag neg. LBD-Ag neg.
Schmerzen und Schwellung Fingergrundgelenk 1 links, Streckhemmung rechtes Ellenbogengelenk, Schmerzen rechtes Kniegelenk, linkes Sprung- gelenk, Schwellung Zehengrundgelenk 1 und 2 links	23/57	8/78	neg.	O- Ag neg. LBD-Ag 1 : 40 pos.

Radiologisch: Gelenkspalterweiterung Zehengrundgelenk 1 und 2 links, Usur und Grenzlamellenschwund Finger-
grundgelenk 1 links

Herrn Dr. med. Gutmann und Herrn Dr. med. Eder danke
ich für die Hilfe bei der Untersuchung der Patienten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J. R.
Kalden für die Überlassung des Themas und die freundliche
Beratung und Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 7. März 1955 wurde ich, Renate Pintag geb. Lindner, als Tochter des Franz Lindner, Arbeiter in einem Eisenhüttenwerk, und der Helga Lindner geb. Becker, Hausfrau, in Pittersberg geboren.

Von 1961 - 1965 besuchte ich in Luitpoldhöhe die Volksschule, von 1965 - 1974 das Gymnasium der Armen Schulschwestern von Unserer Lieben Frau in Amberg und legte dort 1974 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1975 begann ich das Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, wo ich 1977 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Nach dem 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1978) und dem 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1980) verbrachte ich das praktische Jahr in Erlangen (Med. Klinik und Kinderklinik) und in Amberg (Chirurgische Abteilung des Marienkrankenhauses). Am 13. Mai 1981 beendete ich das Medizinstudium und erhielt am 10. Juni 1981 die Approbation als Arzt.

1979 heiratete ich Herrn Horst Pintag in Amberg.

in 1911, the same day, when the "Lumber" was
 on the river, and the "Lumber" was
 on the river, and the "Lumber" was

on the river, and the "Lumber" was
 on the river, and the "Lumber" was
 on the river, and the "Lumber" was

on the river, and the "Lumber" was
 on the river, and the "Lumber" was
 on the river, and the "Lumber" was

on the river, and the "Lumber" was
 on the river, and the "Lumber" was
 on the river, and the "Lumber" was
 on the river, and the "Lumber" was

on the river, and the "Lumber" was

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197